

3. maj 2019

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Agomelatin "Stada", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

30686

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Agomelatin "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En filmovertrukket tablet indeholder agomelatin-citronsyre svarede til 25 mg agomelatin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 0,2 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter (tabletter)

Gule, aflange, bikonvekse, filmovertrukne tabletter, 9,0 mm lang, 4,5 mm bred.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af episoder med major depression.

Agomelatin er indiceret til voksne.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

Den anbefalede dosis er 25 mg en gang daglig indtaget oralt ved sengetid.

Såfremt der ikke er opnået bedring af symptomerne efter to ugers behandling, kan dosis øges til 50 mg en gang daglig, dvs. to tabletter a 25 mg indtaget samtidig ved sengetid.

Beslutningen om at øge dosis skal afvejes mod en højere risiko for stigning i aminotransferaser. Enhver dosisøgning til 50 mg skal altid foretages ud fra den enkelte patients fordele og risici og med nøje overholdelse af monitorering af leverfunktionen (LTF).

Leverfunktionen bør kontrolleres hos alle patienter før initiering af behandling. Behandling bør ikke initieres, hvis aminotransferaser overstiger 3 x den øvre grænse for normalområdet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Under behandling bør aminotransferaser monitoreres jævnligt efter ca. 3 uger, 6 uger (afslutningen af den akutte fase), 12 uger og 24 uger (afslutningen af vedligeholdelsesfasen) og derefter ved klinisk indikation (se også pkt. 4.4). Behandling bør seponeres, hvis aminotransferaser overstiger 3 x den øvre grænse for normalområdet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Ved dosisøgning bør leverfunktionen igen kontrolleres med samme hyppighed som ved behandlingsstart.

*Behandlingsvarighed*

Patienter med depression bør behandles i en tilstrækkelig lang periode på mindst seks måneder for at sikre, at de er symptomfri.

*Behandlingsskift fra SSRI/SNRI-antidepressiva til agomelatin*

Patienter kan opleve seponeringssymptomer efter behandlingsstop med et SSRI/SNRI-antidepressivum.

Produktresuméet for det pågældende SSRI/SNRI skal kontrolleres for at undersøge, hvordan behandlingen kan seponeres, og dette undgås. Agomelatin kan initieres umiddelbart, mens dosis af et SSRI/SNRI nedtrappes (se pkt. 5.1).

*Seponering af behandlingen*

Det er ikke nødvendigt at nedtrappe dosis ved seponering af behandlingen.

Særlige populationer

*Ældre*

Virkningen og sikkerheden for agomelatin (25-50 mg/dag) er klarlagt hos ældre, depressive patienter (<75 år). Der er ikke dokumenteret nogen virkning hos patienter ≥75 år. Agomelatin bør derfor ikke anvendes af patienter i denne aldersgruppe (se pkt. 4.4 og 5.1). Dosisjustering er ikke nødvendig i relation til alder (se pkt. 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion er der ikke set relevante ændringer i agomelatins farmakokinetiske parametre. Der foreligger dog kun begrænsede kliniske data om brug af agomelatin til patienter med alvorligt eller moderat nedsat nyrefunktion og svære depressive episoder. Der bør derfor udvises forsigtighed ved ordinering af agomelatin til disse patienter.

*Nedsat leverfunktion*

Agomelatin er kontraindiceret til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

*Pædiatrisk population*

Agomelatins sikkerhed og virkning hos børn i alderen fra 2 år og opefter til behandling af svære depressive episoder er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data (se pkt. 4.4).

Det er ikke relevant at anvende agomelatin hos børn fra fødslen frem til 2 år til behandling af svære depressive episoder.

Administration

Til oral anvendelse.

Agomelatin filmovertrukne tabletter kan tages uden for eller i forbindelse med et måltid.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Nedsat leverfunktion (dvs. levercirrose eller aktiv leversygdom) eller aminotransferaser, der overskrider 3 x den øvre grænse af normalen (se pkt. 4.2 og 4.4).

Samtidig brug af potente CYP1A2-hæmmere (f.eks. fluvoxamin, ciprofloxacin) (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Monitorering af leverfunktion

Efter markedsføringen er der rapporteret tilfælde af leverskade, inklusive leverinsufficiens (få tilfælde blev undtagelsesvist rapporteret med fatalt udfald eller levertransplantation hos patienter med hepatiske risikofaktorer), forhøjelse af leverenzymer ud over 10 gange den øvre grænse for normalområdet, hepatitis og gulsot hos patienter behandlet med agomelatin (se pkt. 4.8). De fleste tilfælde forekom i løbet af de første måneder af behandlingen. Mønstret for leverbeskadigelse er hovedsagelig hepatocellulært med serum-aminotransferaser, der sædvanligvis vender tilbage til normale niveauer ved seponering af agomelatin.

**Der bør udvises forsigtighed før initiering af behandling, og tæt overvågning bør udføres under hele behandlingsperioden hos alle patienter, især ved tilstedeværelse af risikofaktorer for leverskade eller ved samtidig behandling med lægemidler, der er forbundet med risiko for leverskade.**

* *Før initiering af behandling*

Der bør kun ordineres behandling med agomelatin efter omhyggelig afvejning af fordele og risici hos patienter med risikofaktorer for leverskade f.eks.: fedme/overvægt/ikke-alkoholisk fedtleverlidelse, diabetes, alkoholrelateret sygdom og/eller væsentligt alkoholforbrug og hos patienter, der samtidig får lægemidler, der er forbundet med risiko for leverskade.

Der bør foretages undersøgelse af leverfunktionen ved *baseline* hos alle patienter, og behandling bør ikke initieres hos patienter med *baseline*værdier for ALAT og/eller ASAT, der er >3 x den øvre grænse for normalområdet (se pkt. 4.3).

Der bør udvises forsigtighed, når agomelatin administreres til patienter, der før behandling har forhøjede aminotransferaser (>den øvre grænse inden for normalområdet og ≤3 x den øvre grænse for normalområdet).

|  |
| --- |
| * *Hyppighed for undersøgelser af leverfunktion* * før initiering af behandling * og derefter:   + efter omkring 3 uger,   + efter omkring 6 uger (afslutning af den akutte fase),   + efter omkring 12 og 24 uger (afslutning af vedligeholdelsesfasen),   + og derefter når det er klinisk indiceret. * Når dosis øges, skal undersøgelse af leverfunktionen igen foretages med samme hyppighed som ved initiering af behandlingen.   Enhver patient, der udvikler forhøjede serumaminotransferaser, bør have undersøgelserne af leverfuktionen gentaget inden for 48 timer. |

* *Under behandlingsperioden*

Agomelatinbehandling bør øjeblikkeligt seponeres hvis:

* + patienten udvikler symptomer eller tegn på en potentiel leverskade (såsom mørkfarvet urin, lysfarvet afføring, gulfarvning af hud/øjne, smerter i højre side af øvre abdomen, nyopstået vedvarende og uforklarlig træthed)
  + stigning i serumaminotransferaser overstiger 3 x den øvre grænse for normalområdet.

Efter seponering af agomelatinbehandling bør undersøgelser af leverfunktionen gentages indtil serumaminotransferaser vender tilbage det normale niveau.

Anvendelse til pædiatrisk population

Agomelatin bør ikke anvendes til behandling af depression hos patienter under 18 år, da agomelatins sikkerhed og virkning ikke er påvist hos denne aldersgruppe. I kliniske studier sås selvmordsadfærd (selvmordsforsøg og selvmordstanker) og fjendtlighed (overvejende aggressivitet, oppositionel adfærd og vrede) hyppigere hos børn og unge, der fik andre antidepressiva, end hos dem, der fik placebo (se pkt. 4.2).

Ældre personer

Der er ikke dokumenteret nogen virkning af agomelatin hos patienter ≥75 år, hvorfor agomelatin ikke bør anvendes til patienter i denne aldersgruppe (se også pkt. 4.2 og 5.1).

Anvendelse til ældre personer med demens

Agomelatin bør ikke anvendes til behandling af major depression hos ældre patienter med demens, da agomelatins sikkerhed og virkning ikke er påvist hos disse patienter.

Bipolar sygdom/mani/hypomani

Agomelatin bør anvendes med forsigtighed til patienter med bipolar sygdom, mani eller hypomani i anamnesen, og lægemidlet skal seponeres hos patienter, der udvikler maniske symptomer (se pkt. 4.8).

Selvmord/selvmordstanker

Depression sættes i forbindelse med en øget risiko for selvmordstanker, selvpåført skade og selvmord (selvmordsrelaterede hændelser). Risikoen foreligger, indtil der er opnået signifikant remission. Da der muligvis ikke opstår bedring i løbet af de første ugers behandling, bør patienterne overvåges nøje, indtil bedringen indtræffer. Generelt viser den kliniske erfaring, at risikoen for selvmord kan øges i de tidlige faser af bedringen.

Patienter med selvmordsrelaterede hændelser i anamnesen samt patienter, som udviser en signifikant grad af selvmordstanker inden påbegyndelse af behandlingen, vides at have større risiko for selvmordstanker eller selvmordsforsøg, og de skal overvåges nøje under behandlingen. En metaanalyse af placebokontrollerede kliniske studier med antidepressiva hos voksne patienter med psykiske forstyrrelser viste en øget risiko for selvmordsadfærd hos patienter under 25 år, der fik antidepressiva, sammenlignet med patienter, der fik placebo.

Behandlingen skal derfor ledsages af nøje overvågning af patienterne og særligt patienter i højrisikogruppen, især i starten af behandlingen og ved dosisændringer. Patienten (og patientens omsorgspersoner) skal orienteres om at holde øje med tegn på klinisk forværring, selvmordsadfærd eller selvmordstanker samt usædvanlige ændringer i patientens adfærd og om straks at søge lægehjælp, hvis disse symptomer opstår.

Kombination med CYP1A2-hæmmere (se pkt. 4.3 og 4.5)

Der bør udvises forsigtighed ved ordination af agomelatin sammen med moderate CYP1A2-hæmmere (f.eks. propranolol, enoxacin), da det kan føre til øget eksponering for agomelatin.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktioner, der muligvis påvirker agomelatin

Agomelatin omdannes hovedsageligt via cytochrom P450 1A2 (CYP1A2) (90 %) og via CYP2C9/19 (10 %). Lægemidler, der reagerer med disse isoenzymer, kan nedsætte eller øge agomelatins biotilgængelighed.

Fluvoxamin, som er en potent CYP1A2- og en moderat CYP2C9-hæmmer, hæmmer omsætningen af agomelatin markant, hvilket fører til en stigning med faktor 60 (interval 12-412) i eksponeringen for agomelatin.

Samtidig administration af agomelatin og potente CYP1A2-hæmmere (f.eks. fluvoxamin og ciprofloxacin) er derfor kontraindiceret.

Kombination af agomelatin og østrogener (moderate CYP1A2-hæmmere) fører til en flere gange større eksponering for agomelatin. Selv om der ikke opstod specifikke tegn på kompromitteret sikkerhed hos de 800 patienter, der fik agomelatin i kombination med et østrogen, bør der udvises forsigtighed ved ordination af agomelatin sammen med andre moderate CYP1A2-hæmmere (f.eks. propranolol, enoxacin), indtil der er opnået mere erfaring (se pkt. 4.4).

Rifampicin, der inducerer alle tre CYP-isoenzymer, der er involveret i metaboliseringen af agomelatin, kan nedsætte biotilgængeligheden af agomelatin.

Rygning inducerer CYP1A2 og er vist at nedsætte biotilgængeligheden af agomelatin, især hos storrygere (≥15 cigaretter/dag) (se pkt. 5.2).

Agomelatins mulige påvirkning af andre lægemidler

Agomelatin inducerer ikke CYP450-isoenzymer *in vivo*. Agomelatin hæmmer ikke CYP1A2 *in vivo* eller de øvrige CYP-isoenzymer *in vitro*. Agomelatin påvirker derfor ikke eksponeringen for lægemidler, der metaboliseres af CYP450.

Lægemidler, der binder med høj affinitet til plasmaprotein

Agomelatin påvirker ikke frie koncentrationer af lægemidler, der binder med høj affinitet til plasmaproteiner eller omvendt.

Andre lægemidler

Der er ikke påvist farmakokinetisk eller farmakodynamisk interaktion med lægemidler, som kan ordineres sammen med agomelatin, hos målpopulationen i kliniske fase I-studier: benzodiazepiner, lithium, paroxetin, fluconazol og theophyllin.

Alkohol

Det frarådes at kombinere agomelatin og alkohol.

Elektrokonvulsiv terapi (ECT)

Der er ikke erfaring med samtidig brug af agomelatin og ECT. Dyrestudier har ikke påvist krampefremkaldende egenskaber (se pkt. 5.3). Det anses derfor for usandsynligt, at samtidig behandling med ECT og agomelatin skulle få kliniske konsekvenser.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data (mindre end 300 graviditeter) fra anvendelse af agomelatin til gravide kvinder. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår drægtighed, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3). Som en forsigtighedsforanstaltning bør agomelatin undgås under graviditet.

Amning

Det vides ikke, om agomelatin/metabolitter udskilles i modermælk. Tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data hos dyr har vist, at agomelatin/metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Der skal tages beslutning om at ophøre med amning eller at seponere/afstå fra behandling med agomelatin under hensyntagen til fordelen for barnet ved amning og fordelen ved behandling for kvinden.

Fertilitet

Reproduktionsstudier med rotter og kaniner indikerede ingen virkninger af agomelatin på fertilitet (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Da svimmelhed og søvnighed er almindelige bivirkninger, skal patienten imidlertid advares om at udvise forsigtighed i trafikken og ved betjening af maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

Over 8.000 depressive patienter har fået agomelatin i kliniske studier.

Bivirkningerne var sædvanligvis milde eller moderate og indtrådte i løbet af de første to ugers behandling. De mest almindelige bivirkninger var hovedpine, kvalme og svimmelhed.

Disse bivirkninger var sædvanligvis forbigående og medførte ikke generelt behandlingsophør.

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne i tabellen nedenfor er bivirkninger, der er observeret i placebo-kontrollerede og aktivt-kontrollerede kliniske studier.

Bivirkninger er opstillet nedenfor efter frekvens ud fra følgende klassifikation: Meget almindelig, (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til<1/1.000), meget sjælden (<1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Frekvensen er ikke justeret for placebo.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkninger** |
| Psykiske forstyrrelser | Almindelig | Angst |
| Unormale drømme\* |
| Ikke almindelig | Selvmordstanker eller selvmordsadfærd (se pkt. 4.4) |
| Agitation og beslægtede symptomer\* (såsom irritabilitet og rastløshed) |
| Aggressivitet\* |
| Mareridt\* |
| Konfusionstilstand\* |
| Mani/hypomani\*  Disse symptomer kan også skyldes den underliggende sygdom (se pkt. 4.4). |
| Sjælden | Hallucinationer\* |
| Nervesystemet | Meget almindelig | Hovedpine |
| Almindelig | Svimmelhed |
| Søvnighed |
| Insomni |
| Ikke almindelig | Paræstesier |
| Restless legs syndrom\* |
| Migræne |
| Sjælden | Akatisi\* |
| Øjne | Ikke almindelig | Uskarpt syn |
| Øre og labyrint | Ikke almindelig | Tinnitus\* |
| Mave-tarm-kanalen | Almindelig | Kvalme |
| Diarré |
| Obstipation |
| Abdominalsmerter |
| Opkastninger\* |
| Lever og galdeveje | Almindelig | Forhøjede ALAT- og/eller ASAT-værdier (i kliniske afprøvninger er der set stigninger >3 x øvre grænse for normalområdet i ALAT og ASAT hos 1,2 % af patienterne i agomelatin-gruppen med 25 mg daglig og hos 2,6 % på 50 mg daglig vs. 0,5 % for placebo-gruppen) |
| Ikke almindelig | Forhøjet gamma-glutamyltransferase\* (GGT) (>3 x øvre grænse for normalområdet) |
| Sjælden | Hepatitis |
| Forhøjet alkalisk fosfatase\*  (>3 x øvre grænse for normalområdet) |
| Leverinsufficiens\*(1) |
| Gulsot\* |
| Hud og subkutane væv | Ikke almindelig | Eksem |
| Hyperhidrose |
| Pruritus\* |
| Urticaria\* |
| Sjælden | Erytematøst udslæt |
| Ansigtsødem og angioødem\* |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Almindelig | Rygsmerter |
| Nyrer og urinveje | Sjælden | Urinretention\* |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Almindelig | Træthed |
| Undersøgelser | Almindelig | Vægtstigning\* |
| Ikke almindelig | Vægttab\* |

\* Hyppighed estimeret ud fra kliniske studier for spontant indberettede bivirkninger.

(1) Få tilfælde blev undtagelsesvist rapporteret med fatalt udfald eller levertransplantation hos patienter med hepatiske risikofaktorer.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København S  
Websted: www.meldenbivirkning.dk  
E-mail: [dkma@dkma.dk](mailto:dkma@dkma.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Der er begrænset erfaring med overdosering af agomelatin. Ved overdosering af agomelatin er der indberettet smerter i epigastriet, døsighed, træthed, agitation, angst, spænding, svimmelhed, cyanose og utilpashed.

En person, der havde indtaget 2.450 mg agomelatin, kom sig spontant uden kardiovaskulære og biologiske forstyrrelser.

Behandling

Der kendes ingen specifik antidot mod agomelatin. Behandlingen af en overdosis bør bestå i behandling af de kliniske symptomer og standardovervågning. Medicinsk opfølgning på specialafdeling anbefales.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: N 06 AX 22. Psykoanaleptika, andre antidepressiva.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Agomelatin er en melatonerg agonist (MT1- og MT2-receptorer) og en 5-HT2C-antagonist. Undersøgelser af binding viser, at agomelatin ikke påvirker optagelsen af monoamin og ikke har affinitet til α-, β-adrenerge, histaminerge, kolinerge, dopaminerge og benzodiazepinreceptorer. Agomelatin resynkroniserer døgnrytmen i dyremodeller vedrørende døgnrytmeforstyrrelser. Agomelatin øger frigivelsen af noradrenalin og dopamin, specifikt i cortex frontalis, og har ingen indflydelse på niveauet af ekstracellulær serotonin.

Farmakodynamisk virkning

Agomelatin udviste en antidepressiv-lignende virkning i dyremodeller for depression (tillært hjælpeløshedstest, fortvivlelsestest, kronisk lettere stress) samt i modeller med desynkroniseret døgnrytme og modeller forbundet med stress og angst.

Hos mennesker har agomelatin positive faseændrende egenskaber, idet det fremskynder indsovningstid, fald i legemstemperatur og frigivelse af melatonin.

Klinisk virkning og sikkerhed

Agomelatins virkning og sikkerhed ved major depression er undersøgt i et klinisk program med 7.900 patienter behandlet med agomelatin.

Der er foretaget ti placebokontrollerede studier til undersøgelse af agomelatins virkning på kort sigt på major depression hos voksne med fast dosis og/eller dosis-optitrering. Ved behandlingens afslutning (efter 6 eller 8 uger) sås en signifikant effekt af agomelatin 25-50 mg i 6 af de ti kortvarige dobbeltblinde, placebokontrollerede studier. Det primære endepunkt var ændring i HAMD-17‑score fra *baseline*. Agomelatin adskilte sig ikke fra placebo i to studier, hvor der var assay-følsomhed for det aktive kontrolstof, paroxetin eller fluoxetin*.* Agomelatin blev ikke sammenlignet direkte med paroxetin og fluoxetin, da disse komparatorer blev tilføjet for at sikre assay-følsomhed af studierne. I to andre studier var det ikke muligt at udlede en konklusion, da de aktive kontrolstoffer, paroxetin eller fluoxetin, ikke adskilte sig fra placebo. I disse studier var det dog ikke tilladt at øge startdosis af enten agomelatin, paroxetin eller fluoxetin, selv om responset ikke var tilstrækkelig.

Der blev også observeret effekt hos mere alvorligt depressive patienter (baseline HAM-D ≥25) i alle positive placebokontrollerede studier.

Responsraterne var statistisk set signifikant højere med agomelatin sammenlignet med placebo.

Superioritet (2 studier) eller non-inferioritet (4 studier) er vist i seks ud af syv effektstudier i den heterogene population af depressive voksne patienter *versus* SSRI/SNRI (sertralin, escitalopram, fluoxetin, venlafaxin eller duloxetin). Den antidepressive virkning blev målt med HAMD-17‑score enten som primært eller sekundært endepunkt.

Vedvarende antidepressiv effekt blev påvist i et studie vedrørende forebyggelse af recidiv. Patienter, der responderede på 8/10 ugers akut behandling med agomelatin 25-50 mg en gang daglig i et ublindet studie blev randomiseret til enten agomelatin 25-50 mg en gang daglig eller placebo i yderligere 6 måneder. Agomelatin 25-50 mg en gang daglig viste et statistisk signifikant bedre resultat sammenlignet med placebo (p=0,0001) for det primære effektmål, dvs. forebyggelse af recidiverende depression målt som tid til recidiv. Incidensen af recidiv i den seksmåneders, dobbeltblinde opfølgningsperiode var 22 % og 47 % for hhv. gomelatin og placebo.

Agomelatin ændrede ikke årvågenhed og hukommelse i dagtimerne hos raske forsøgspersoner. Hos depressive patienter forlængede agomelatin 25 mg den dybe søvn (*Slow Wave Sleep*) uden at ændre mængden af REM-søvn (*Rapid Eye Movement*) eller REM-latenstiden. Agomelatin 25 mg forkortede også indsovningstid og tid til laveste hjertefrekvens. Fra første behandlingsuge opnåede patienterne ifølge egen vurdering signifikant forbedring af indsovningstid og søvnkvalitet uden klodsethed i dagtimerne.

Hos patienter med depression i remission har en specifik komparativ undersøgelse af seksuel dysfunktion vist en numerisk tendens (ikke statistisk signifikant) til mindre seksuel dysfunktion under behandlingen med agomelatin end med venlafaxin ved måling af seksualdrift, ophidselse og orgasme ud fra scoringen på *Sex Effects Scale* (SEXFX). Analysen af de samlede resultater fra undersøgelser baseret på *Arizona Sexual Experience Scale* (ASEX) viste, at agomelatin ikke var forbundet med seksuel dysfunktion. Raske forsøgspersoner bevarede seksualfunktionen med agomelatin sammenlignet med paroxetin.

Agomelatin havde en neutral virkning på hjertefrekvens og blodtryk i kliniske studier.

I en undersøgelse designet til at vurdere seponeringssymptomer ved hjælp af *Discontinuation* *Emergent Signs and Symptoms* (DESS)‑tjeklisten hos patienter med remitteret depression induceredeagomelatin ikke seponeringssyndrom efter brat behandlingsstop.

I undersøgelser hos raske forsøgspersoner har agomelatin intet potentiale for misbrug målt på en specifik visuel analog skala eller ud fra *Addiction Research Center Inventory* (ARCI) *49*-tjeklisten. Et placebo-kontrolleret 8-ugers studie med agomelatin 25-50 mg/dag hos ældre depressive patienter (≥65 år, N=222, hvoraf 151 fik agomelatin) påviste en statistisk signifikant forskel på 2,67 point i HAM-D total score, det primære udfald. Analyse af respondentrate favoriserede agomelatin. Der blev ikke observeret nogen forbedring hos meget ældre patienter (≥75 år, N=69, hvoraf 48 fik agomelatin). Tolerabiliteten af agomelatin hos ældre patienter var sammenlignelig med den, der ses hos yngre voksne.

Et specifikt, kontrolleret, 3‑ugers studie er udført hos patienter med major depression og utilstrækkelig bedring med paroxetin (et SSRI) eller venlafaxin (et SNRI). Ved behandlingsskift fra disse antidepressiva til agomelatin opstod der seponeringssymptomer efter behandlingsophør med et SSRI/SNRI-antidepressivum, både efter brat seponering og efter trinvis seponering af den tidligere behandling. Disse seponeringssymptomer kan forveksles med manglende tidlig agomelatin-virkning. Procentdelen af patienter med mindst ét seponeringssymptom én uge efter behandlingsstop med SSRI/SNRI var lavere i gruppen med langsom nedtrapning (gradvis seponering af tidligere SSRI/SNRI i løbet af 2 uger) end i gruppen med hurtig nedtrapning (gradvis seponering af tidligere SSRI/SNRI i løbet af 1 uge) og i gruppen med brat behandlingsskift (brat behandlingsophør): henholdsvis 56,1 %, 62,6 % og 79,8 %.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med referencelægemidlet, som indeholder agomelatin, i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af svære depressive episoder (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption og biotilgængelighed

Agomelatin absorberes hurtigt og godt (≥80 %) efter oral administration. Absolut biotilgængelighed er lav (<5 % efter terapeutiske orale doser) og med betydelig interindividuel variation. Biotilgængeligheden er højere hos kvinder end hos mænd. Biotilgængeligheden forhøjes ved indtagelse af orale kontraceptiva og nedsættes af rygning. Maksimal plasmakoncentration nås i løbet af 1-2 timer.

Inden for det terapeutiske dosisinterval stiger systemisk eksponering for agomelatin proportionalt med dosis. Ved højere doser indtræder mætning efter første passage.

Indtagelse af føde (standardmåltid eller måltid med højt fedtindhold) påvirker ikke biotilgængelighed eller absorptionshastighed. Variabiliteten øges ved indtagelse af fedtholdig kost.

Fordeling

Fordelingsvolumen ved steady-state er ca. 35 l. Plasmaproteinbindingen er 95 % uafhængigt af koncentrationen og ændres ikke med alder eller hos patienter med nedsat nyrefunktion, men den frie fraktion fordobles hos patienter med nedsat leverfunktion.

Biotransformation

Efter oral administration metaboliseres agomelatin hurtigt, primært af leverenzymet CYP1A2.

Isoenzymerne CYP2C9 og CYP2C19 er også involveret, men kun i ringe grad.

De største metabolitter, hydroxyleret og demethyleret agomelatin, er ikke aktive, og de konjugeres hurtigt og udskilles i urinen.

Elimination

Elimination sker hurtigt, den gennemsnitlige halveringstid i plasma er 1-2 timer, og clearance er høj (ca. 1.100 ml/min) og sker hovedsagligt via stofskiftet.

Udskillelse sker hovedsagligt gennem urinen (80 %) og i form af metabolitter, og kun ringe mængder uomdannet stof kan genfindes i urinen.

Farmakokinetikken påvirkes ikke af gentagne doser.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke set relevante ændringer i farmakokinetiske parametre hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (n=8, enkeltdosis 25 mg), men der skal udvises forsigtighed hos patienter med alvorligt eller moderat nedsat nyrefunktion, da der kun foreligger begrænsede kliniske data om disse patienter (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

I et specifikt studie hos cirrosepatienter med kronisk mildt (Child-Pugh type A) eller moderat (Child-Pugh type B) nedsat leverfunktion, steg eksponeringen for agomelatin 25 mg betydeligt (hhv. 70 og 140 gange) sammenlignet med matchede kontrolpersoner (alder, vægt og rygevaner) uden leverproblemer (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Ældre

I et farmakokinetisk studie med ældre patienter (≥65 år) blev det vist, at ved en dosis på 25 mg var middel AUC og middel Cmax omkring 4 gange og 13 gange højere hos patienter ≥75 år sammenlignet med patienter <75 år. Det totale antal patienter, der fik 50 mg, var for lavt til at drage nogen konklusioner. Dosistilpasning er ikke nødvendig hos ældre patienter.

Etniske grupper

Der foreligger ingen data om racemæssig påvirkning af agomelatins farmakokinetik.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Hos mus, rotter og aber observeredes sedative virkninger efter en enkelt og gentagen administration af høje doser.

Hos gnavere sås en markant induktion af CYP2B og en moderat induktion af CYP1A og CYP3A fra 125 mg/kg/døgn, mens induktionen hos aber var beskeden for CYP2B og CYP3A med 375 mg/kg/døgn. Der sås ingen levertoksicitet i undersøgelser af gentagen dosistoksicitet hos gnavere og aber.

Agomelatin passerer placenta og går over i fostre hos gravide rotter.

I reproduktionsstudier hos rotter og kaniner havde agomelatin ingen virkning på fertilitet, embryoets/fostrets udvikling, den præ‑ og postnatale udvikling.

I et standardbatteri af *in vitro*- og *in vivo*-genotoksiske studier påvistes hverken mutagent eller klastogent potentiale for agomelatin.

I karcinogenicitetsstudier inducerede agomelatin en stigning i incidensen af levertumorer hos rotter og mus ved en dosis, der var mindst 110 gange højere end den terapeutiske dosis. Levertumorer er højst sandsynligt forbundet med gnavernes specifikke enzyminduktion. Hyppigheden af godartede fibroadenomer i mammae hos rotter steg ved høj eksponering (60 gange højere end den terapeutiske dosis), men lå inden for kontrolgruppens interval.

Undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi viste ingen virkning af agomelatin på strømmen gennem den hurtige kaliumkanal (hERG) eller på Purkinje-cellers aktionspotentiale hos hunde. Agomelatin viste ikke krampefremkaldende egenskaber ved intraperitoneale doser på op til 128 mg/kg hos mus og rotter.

Der blev ikke observeret nogen virkninger af agomelatin på unge dyrs adfærd, visuelle og reproduktive funktion. Der var lette ikke-dosisafhængige fald i legemsvægt relateret til de farmakologiske egenskaber og nogle mindre virkninger på reproduktionskanalen hos hanner uden nogen forringelse af reproduktionsevnen.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Sammensætning af kernen

Kolloid silicificeret dioxid

Mikrokrystallinsk cellulose

Mannitol

Povidon 30

Kolloid vandfri silica

Crospovidon

Natriumstearylfumarat

Magnesiumstearat

Stearinsyre

Sammensætning af overtræk

Hypromellose

Macrogol

Titandioxid (E171)

Talcum

Jernoxid, gul (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

OPA/Alu/PVC/Alu‑blister

Pakningsstørrelser

7, 14, 28, 42, 56, 84, 98 og 100 tabletter samt

7×1, 14×1, 28×1, 42×1, 56×1, 84×1, 98×1 og 100×1 tablet (unit-dose).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2‑18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

STADA Nordic ApS

Marielundvej 46A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

59234

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

24. september 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

3. maj 2019